

GHB-intoxicaties en -onthouding in het algemeen ziekenhuis

Diagnostiek en behandeling

Martijn van Noorden en Trudy van Dijken *

Door de recente stijging van de prevalentie van GHB-gebruik in Nederland en België, is er ook sprake van een toename van GHB-gerelateerde problemen in algemene ziekenhuizen (zoals intoxicaties en onthoudingssyndromen). In deze bijdrage bespreken wij de epidemiologie, diagnostiek en behandeling van GHB-intoxicaties en -onthouding in het algemeen ziekenhuis. Wij geven een overzicht van de literatuur en bespreken een praktijkvoorbeeld. Daarnaast geven wij op de praktijk gebaseerde aanbevelingen voor het stabiliseren van patiënten met klachten van GHB-onthouding en het GHB-onthoudingssyndroom.

Inleiding

In het afgelopen decennium is het gebruik van gammahydroxyboterzuur (GHB) en de voorloperstof gamma-butyrolacton (GBL) in Nederland en België flink toegenomen (Van Amsterdam e.a., 2012; Trimbos-instituut, 2012). GHB kan gemakkelijk thuis gemaakt worden, aan de hand van recepten die op het internet circuleren. Het is goedkoop en ruim beschikbaar. GHB wordt veel op feesten gebruikt, maar de laatste jaren ook veel thuis (Korf e.a., 2014).

Door de stijging van het GHB-gebruik is ook het aantal patiënten met GHB-gerelateerde problematiek op de spoedeisende hulp (SEH) van het algemeen ziekenhuis toegenomen. De prevalentie van GHB-gebruik in de algemene bevolking is met ongeveer 0,5% relatief laag, ten opzichte van het gebruik van andere illegale drugs (zie het artikel van Brunt e.a. in dit nummer). Toch was GHB volgens cijfers van het Letsel Informatie Systeem (LIS) in de periode 2008-2012 verantwoordelijk

* Dr. M.S. van Noorden is psychiater bij het Leids Universitair Medisch Centrum. E-mail: m.s.van_noorden@lumc.nl.

Drs. G.D. van Dijken is aios bij de afdeling Spoedeisende Hulp van het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam.

voor 27% van alle geregistreerde drugsgerelateerde SEH-behandelingen in Nederland (Valkenberg, 2012). Voor België zijn deze cijfers niet beschikbaar. Volgens de Monitor Drugsincidenten van het Trimbos-instituut is het aantal incidenten met GHB in Nederland de laatste jaren stabiel gebleven, na een verzesvoudiging tot ongeveer 1.200 incidenten per jaar in de periode 2003-2009 (Trimbos-instituut, 2010, 2012).

GHB in het ziekenhuis

GHB is een stof die van nature in het lichaam voorkomt, met een eigen receptor in het brein (de GHB-receptor). De precieze functie van GHB in het lichaam is nog niet opgehelderd (Andresen e.a., 2011; Snead & Gibson, 2005). In hogere doseringen, bijvoorbeeld na inname van illegale GHB, bindt GHB in de hersenen aan de (GABA)-B-receptor, een receptor die een dempende werking heeft op het centrale zenuwstelsel. Farmaceutisch GHB is oorspronkelijk ontwikkeld als narcose-middel, maar is vanwege moeilijke doseerbaarheid en het optreden van onvoorspelbare bijwerkingen in onbruik geraakt voor deze indicatie. Tegenwoordig heeft het nog een beperkte medische toepassing, in de vorm van natriumoxybaat, 500 mg/ml (Xyrem[®]) bij de behandeling van narcolepsie ('slaapziekte'), waarbij toediening van natriumoxybaat in twee doses voor het slapen gaan en 's nachts leidt tot minder slaperigheid overdag en afname van het plotseling wegvallen van de spiertonus (katalepsie; Lammers e.a., 2010).

Bij patiënten met narcolepsie die behandeld worden met natriumoxybaat komt overigens nauwelijks GHB-misbruik en -afhankelijkheid voor, mogelijk doordat narcolepsiepatiënten de stof hypocretine missen, een neuropeptide dat geassocieerd is met verslaving (Kukkonen & Leonard, 2014).

Medische problemen die kunnen optreden bij het gebruik van illegale GHB zijn intoxicaties (overdoseringen), afhankelijkheid en onthouding. Met betrekking tot GHB-gerelateerde problematiek in het algemeen ziekenhuis, dient vooral onderscheid gemaakt te worden tussen intoxicaties met GHB en onthouding van GHB (Van Noorden e.a., in druk). Intoxicaties komen vaak voor vanwege de moeilijke doseerbaarheid van GHB, waarbij een geringe verhoging van de dosering al kan leiden tot coma. Klachten van GHB-onthouding kunnen optreden bij regelmatige gebruikers die het gebruik plotseling staken of sterk verminderen. In ernstige gevallen wordt gesproken van een GHB-onthoudingssyndroom; dit kan zeer ernstig verlopen en vereist snelle behandeling en multidisciplinaire samenwerking (Snead & Gibson, 2005; Tarabar & Nelson, 2004; Van Noorden e.a., 2009).

In dit artikel geven wij een kwalitatief literatuuroverzicht van de diagnostiek en behandeling van GHB-intoxicatie en onthouding in het algemeen ziekenhuis. Daarnaast doen wij, op basis van expertise met geplande GHB-detoxificatie in de verslavingszorg, aanbevelingen voor de praktijk.

Methodie

Op PubMed en MedLine zochten wij naar relevante artikelen uit de periode 1990-2014 en gebruikten daarbij de volgende zoekstrategie: '(GHB OR gamma hydroxybutyrate OR GBL OR Gamma butyrolactone) AND (general hospital OR hospital) AND (intoxication OR addiction OR withdrawal)'. Deze zoekstrategie leverde 65 artikelen op. Wij selecteerden vervolgens relevante artikelen, op basis van samenvattingen en referenties.

Resultaten

INTOXICATIES

De concentratie van zelfgemaakte of 'straat'-GHB kan sterk wisselen, maar bedraagt gemiddeld 600-750 mg/ml. Gebruikers rekenen echter meestal in milliliters per dosis of nemen gewoon een slok uit een fles. Zodoende weten ze vaak niet precies hoeveel GHB ze gewend zijn per dag te gebruiken. Deze wisselende concentraties en onnauwkeurige doseringen kunnen snel leiden tot intoxicaties.

Een GHB-intoxicatie kenmerkt zich door een onderdrukking van het centraal zenuwstelsel. Afhankelijk van de dosis varieert het beeld van een gedaald bewustzijn (bij een dosis van 20-30 mg/kg) tot een diep coma (dosis van > 50 mg/kg, afhankelijk van het bestaan van tolerantie). Symptomen ontstaan 15-45 minuten na inname en houden meestal 2-3 uur aan, waarna comateuze patiënten snel en al dan niet geagiteerd ontwaken. Patiënten kunnen zich dan meestal niet meer herinneren wat er gebeurd is (Gonzalez & Nutt, 2005; Schep e.a., 2012; Wood, Brailsford & Dargan, 2011). Overige klinische symptomen, naast de neurologische depressie, zijn trage hartslag, lage bloeddruk, lage zuurstofspanning en ondertemperatuur. Daarnaast komen braken, zweten, verkleinde pupillen en onwillekeurige spiertrekkingen veelvuldig voor.

Als de patiënt tegelijkertijd alcohol heeft gedronken, verhoogt dit de kans op een ernstige intoxicatie, aangezien de stoffen elkaars werking versterken. Tevens is dan het risico op lage bloeddruk groter. De meeste patiënten ontwaken zonder restverschijnselen, echter fatale

gevallen zijn gerapporteerd. Deze waren meestal te wijten aan onderdrukking van de ademhaling, voordat het ziekenhuis werd bereikt (Snead & Gibson, 2005).

Diagnosen die tevens overwogen moeten worden, zijn andere aandoeningen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, zoals overige intoxicaties (alcohol, benzodiazepinen, ketamine en opioïden), metabole oorzaken (hypoglycemie) en forse intracerebrale afwijkingen. Helaas bestaat er geen praktische test om een GHB-intoxicatie aan te tonen, aangezien een sneltest nog niet voorhanden is. Wel kan de aanwezigheid van GHB in de urine worden aangetoond, als een urineportie is verkregen binnen 10-12 uur na inname van GHB. Wij adviseren dan ook om de urine te screenen op drugs, ook om eventueel aanwezige andere middelen aan te tonen.

Er bestaat geen antidotum (tegengif) voor GHB. De stoffen physostigmine, naloxon en flumazenil zijn niet effectief gebleken bij de behandeling van GHB-intoxicaties en een GABA-B-antagonist is nog niet getest op mensen (Schep e.a., 2012; Wood, Brailsford & Dargan, 2011).

De behandeling van een GHB-intoxicatie is gericht op het ondersteunen van de ademhaling en de circulatie. Intraveneuze toegang en constante monitoring van de cardiale en respiratoire status zijn de hoekstenen van de behandeling. De patiënt dient in de stabiele zijligging gebracht te worden, om het risico van aspiratie (zich verslikken in braaksel) bij braken te verminderen. Regelmatig dienen pijnprikkels toegediend te worden, om de mate van bewustzijnsdaling te beoordelen. Routinematig intuberen van patiënten met een lage score op de Glasgow-comaschaal is niet geïndiceerd; aspiratie is namelijk zeldzaam (Gonzalez & Nutt, 2005; Schep e.a., 2012; Wood, Brailsford & Dargan, 2011). Deze keuze kan heroverwogen worden bij excessief braken, een hoog stikstofgehalte in het bloed of een laag zuurstofgehalte in het bloed. Bij een te trage hartslag kan atropine worden gegeven en bij een te lage bloeddruk dient de patiënt eerst intraveneus vocht toegediend te krijgen. De in zeldzame gevallen optredende insulten (epileptische aanvallen) kunnen behandeld worden met benzodiazepinen, naar lokaal protocol.

Opname in het ziekenhuis is meestal niet nodig; ontslag volgt in het algemeen na ontwaken enkele uren na opname vanaf de SEH. In het geval van complicaties, bij co-intoxicaties en bij onduidelijke diagnostiek is een opname vaak wel noodzakelijk.

ONTHOUDING

GHB is een sterk verslavende stof. Na enkele weken intensief gebruik kunnen reeds tolerantie - het steeds meer nodig hebben van de stof, voor eenzelfde effect - en afhankelijkheid optreden (Van Amsterdam e.a., 2012; Brunt e.a., 2014; Snead & Gibson, 2005). Bij plotseling staken of verminderen van regelmatig GHB-gebruik kunnen klachten van onthouding optreden. De aard en intensiteit van deze klachten hangen samen met de mate van het GHB-gebruik. In de literatuur zijn onthoudingsverschijnselen beschreven bij een gebruikspatroon vanaf eenmaal per acht uur (Snead & Gibson, 2005). De meeste GHB-afhankelijke patiënten gebruiken elke 1-2 uur een dosis vanwege de korte halfwaardetijd, vaak ook enkele keren gedurende de nacht (Brunt e.a., 2014; Tarabar & Nelson, 2004).

Milde klachten passend bij GHB-onthouding zijn slapeloosheid, milde angst of onrust, rusteloosheid, trillen, transpireren, misselijkheid en braken. Bij ernstige onthouding spreekt men van het GHB-onthoudingssyndroom. Dit syndroom kan zeer ernstig en zelfs fataal verlopen. Het wordt gekenmerkt door hallucinaties, tachycardie, hevige angst, motorische onrust en/of agitatie, hypertensie, delirium, rhabdomyolyse (spierafbraak) en insulten. Dit syndroom vertoont grote overeenkomsten met het 'excited delirium syndroom', zoals kan optreden bij een intoxicatie met cocaïne (Van Noorden e.a., 2009; Rosenberg e.a., 2003; Tarabar & Nelson, 2004).

Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan onthouding na het staken van het gebruik van alcohol, benzodiazepinen of een andere psychoactieve stof. Het beloop van GHB-onthouding is echter vaak anders: de eerste symptomen treden, vanwege de zeer korte halfwaardetijd van GHB, vaak al veel sneller op (binnen enkele uren na de laatste dosis) en de klachten kunnen weken aanhouden. Andere differentiaaldiagnostische overwegingen zijn het serotoninesyndroom en het maligne antipsychoticasyndroom; echter, bij GHB-onthouding ontbreekt de voor dat laatste syndroom kenmerkende extreme spierstijfheid (Van Noorden e.a., 2010). Bij elke jonge patiënt die een delirium ontwikkelt, dient het GHB-onthoudingssyndroom overwogen te worden.

Het is niet altijd goed mogelijk om op basis van de symptomatologie te differentiëren tussen GHB-intoxicatie en -onthouding. Het tijdsbeloop en een gedetailleerde heteroanamnese kunnen dan zeer behulpzaam zijn. Bij een intoxicatie valt een spoedige verbetering te verwachten, nadat de GHB-spiegel in het bloed daalt (binnen enkele uren na de intoxicatie) en de patiënt van zeer slaperig tot comateus steeds meer wakker zal worden. Bij GHB-onthouding nemen de klachten en

onrust vaak toe, naarmate de uren na de laatste dosis verstrijken. Een inmiddels klassieke valkuil is het (bij intensieve gebruikers) optreden van een GHB-onthoudingssyndroom na intoxicatie: de patiënt wordt in dat geval comateus binnengebracht op de SEH en vertoont snel tekenen van onthouding, nadat de symptomen van intoxicatie zijn afgenomen (Van Noorden e.a., in druk). Dit laatste treedt vooral op bij patiënten die een indicatie hebben om in het ziekenhuis opgenomen te worden en dus langer blijven.

Er is tot op heden geen systematisch onderzoek verricht naar de behandeling van acute GHB-onthouding. In het geval van milde GHB-onthoudingsklachten kan worden volstaan met afwachten en eventueel het voorschrijven van een benzodiazepine. Bij ernstiger onthoudingsbeelden zijn benzodiazepinen op basis van de casuïstische literatuur eveneens middelen van eerste keuze (Snead & Gibson, 2005; Tarabar & Nelson, 2004). In de praktijk blijkt echter dat ook hoge doseringen benzodiazepinen in deze ernstige gevallen vaak onvoldoende werkzaam zijn (Van Noorden e.a., in druk).

Er zijn aanwijzingen dat antipsychotica niet effectief zijn en dat deze middelen een hoge kans op extrapiramidale bijwerkingen hebben. Daarnaast kunnen ze de prikkeldeempel voor het optreden van een insult verlagen. Het gebruik van antipsychotica bij GHB-onthouding wordt dan ook afgeraden (Snead & Gibson, 2005).

In de verslavingszorg bestaat inmiddels uitgebreide ervaring met electieve detoxificatie van GHB met behulp van farmaceutisch GHB (De Jong e.a., 2011; De Weert-van Oene e.a., 2013). In de nationale GHB monitor zijn 277 patiënten gevolgd die een geplande klinische detoxificatie met behulp van farmaceutisch GHB ondergingen in zeven verslavingsinstellingen in Nederland. Deze detoxificaties verliepen grotendeels ongecompliceerd. Zes patiënten moesten vanwege een delier worden ingestuurd naar het ziekenhuis, en konden allen dezelfde dag nog worden teruggeplaatst naar de verslavingsinstelling (De Weert-Van Oene, 2013). Andere instellingen werken bij voorkeur met benzodiazepinen, en schakelen bij complicaties over naar behandeling met farmaceutische GHB (Boonstra, 2011).

Op basis van deze ervaringen en de eerste ervaringen in ziekenhuizen met het gebruik van natriumoxybaat bij ernstige benzodiazepinenresistente acute ongeplande GHB-onthouding, zijn 'practice-based' aanbevelingen ontwikkeld voor de behandeling van het GHB-onthoudingssyndroom in het algemeen ziekenhuis (De Jong e.a., 2013; Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, 2013; Van Noorden e.a., in druk). Deze aanbevelingen bestaan - naast diagnostiek - uit een stappenplan, waarbij vastgesteld kan worden of de pa-

tiënt in aanmerking komt voor behandeling met natriumoxybaat. Als dit het geval is, zijn er adviezen over dosering, monitoring, evaluatie en afdeling van voorkeur (IC, MC, verpleegafdeling).

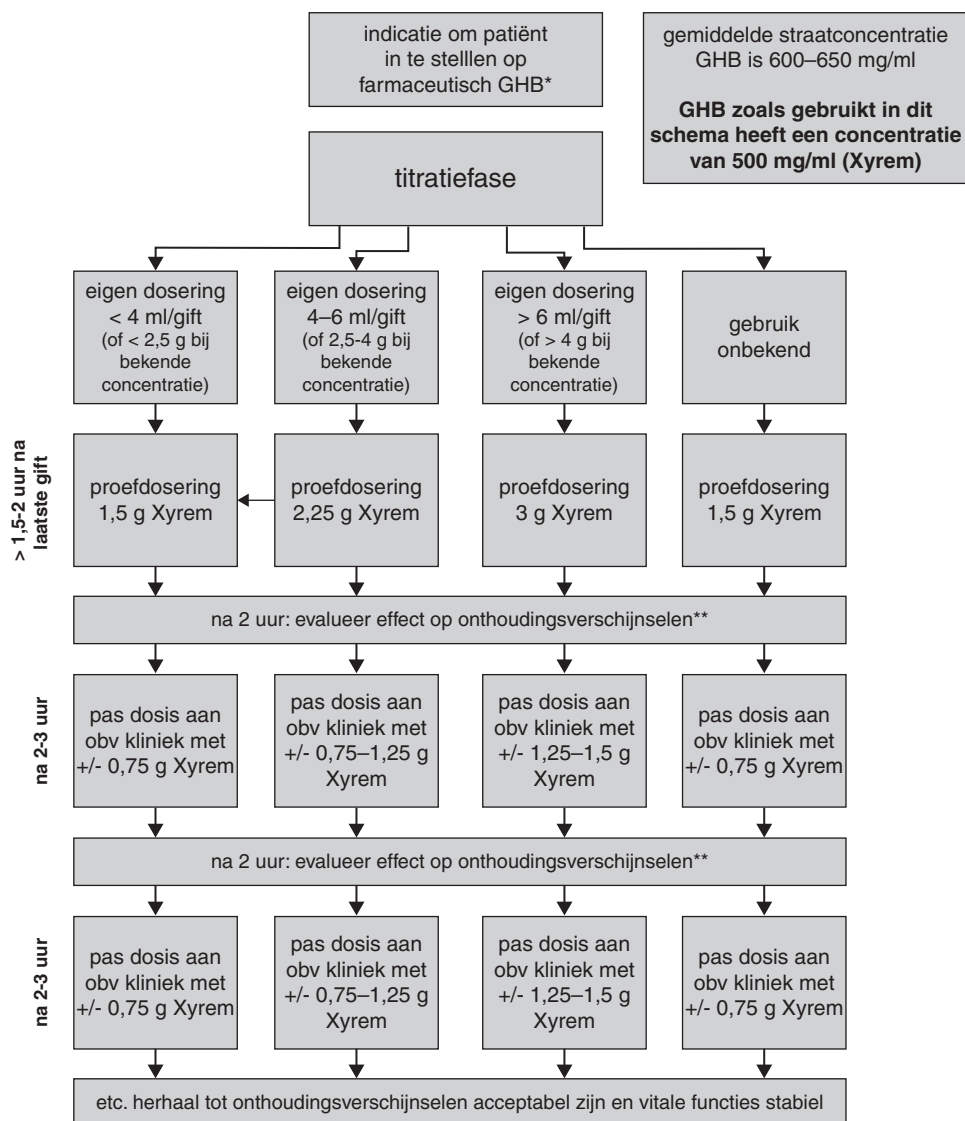
Bij een patiënt met GHB-afhankelijkheid die opgenomen wordt in het ziekenhuis, hangt het te volgen beleid mede af van de dagelijkse hoeveelheid GHB die de patiënt gebruikt. Bij lagere doseringen (tot ongeveer 20 g per dag) kan een afwachtend beleid gevolgd worden, waarbij een benzodiazepine (zoals lorazepam of diazepam) gegeven kan worden, om de onthoudingsverschijnselen te couperen. Een alternatief is baclofen, een stof die net als GHB op de GABA-B-receptor werkt. Bij een gebruik van meer dan 20 g GHB per dag kan de arts overwegen om de patiënt in te stellen op farmaceutisch GHB (Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, 2013; Van Noorden e.a., in druk). Bij een ernstig GHB-onthoudingssyndroom, of bij onwerkzaamheid van benzodiazepinen, kunnen deze stappen eveneens gevolgd worden.

In figuur 1 geven wij aanbevelingen met betrekking tot de dosering, het doseringsinterval en het bijstellen van de dosering op basis van evaluatie van de onthoudingsverschijnselen.

Als er al sprake is van een GHB-onthoudingssyndroom, dan bestaat er een medische noodsituatie. Behandeling dient bij voorkeur op een medium-care- of intensive-careafdeling te geschieden, met mogelijkheden voor continue monitoring van de vitale functies. Behandeling op een verpleegafdeling (zoals een afdeling psychiatrie) is slechts verantwoord bij mildere onthoudingsklachten die gestabiliseerd kunnen worden met benzodiazepinen of, in het geval van een houdingssyndroom, indien de patiënt goed respondeert op instelling van natriumoxybaat. Daarnaast dienen er goede werkafspraken te bestaan tussen psychiater en internist-intensivist, zodat bij bedreiging van de vitale functies of onbeheersbare agressie kan worden ingegrepen met sedatie, intubatie, beademing en continue monitoring van de vitale functies.

Als de patiënt succesvol gestabiliseerd is met behulp van natriumoxybaat, kan dit middel geleidelijk (in 7-10 dagen) worden afgebouwd of stabiel worden gehouden, tot overplaatsing van de patiënt naar een verslavingsinstelling voor detoxificatie (Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction, 2013).

Patrick (26) wordt door de ambulance op de SEH gepresenteerd, nadat hij met zijn auto tegen een boom is gereden. Hij heeft een EMV-score van 3 (diep comateus), een forse



Figuur 1 'Practice-based' aanbevelingen voor de behandeling van het GHB-onthoudingssyndroom in het algemeen ziekenhuis.

* Bij klachten van GHB-onthouding die niet reageren op benzodiazepinen, of een GHB-onthoudingssyndroom, overweeg de patiënt in te stellen op farmaceutisch GHB.

** Voor evaluatie van onthoudingsverschijnselen, gebruik eventueel een meetinstrument (zoals de subjectieve en objectieve onthoudingsschaal). Xyrem® is natriumoxybaat.

hoofdwond, een gecompliceerde bovenarmfractuur en diverse snijwonden. De SEH-artsen stabiliseren hem en monitoren de vitale functies. Een CT van het brein laat geen bloeding zien. Laboratoriumonderzoek toont geen afwijkingen.

Na enkele uren wordt Patrick vrij abrupt wakker. Hij kan zich niet herinneren wat er gebeurd is. Hij wordt opgenomen op de afdeling traumatologie, voor een operatie aan zijn arm de volgende dag. Enkele uren later wordt Patrick toenemend angstig en onrustig. Hij ontwikkelt een tremor en transpireert. Hij wordt verward, waarbij hij hallucineert en agressief is naar de verpleegkundige. Zijn vriendin, die inmiddels in het ziekenhuis is gearriveerd, vertelt de behandelend arts dat Patrick dagelijks GHB gebruikt. Ze weet niet precies hoeveel, wel dat hij het zelf maakt.

De arts denkt aan een GHB-onthoudingsdelier en start met diazepam 10 mg per uur. In de loop van de avond en nacht neemt het delier echter toe en Patrick moet gefixeerd worden. Hij is ondanks fixatie en medicatie hevig geagiteerd en probeert zich uit de fixatie te werken. Nadat hij in totaal 80 mg diazepam heeft gekregen, zonder enig effect, besluit de arts te starten met farmaceutisch GHB. Een startdosering van 1,5 g natriumoxybaat leidt na ongeveer een kwartier tot merkbare afname van het delier. Na enkele giften natriumoxybaat om de twee uur, waarbij de dosering steeds iets wordt opgevoerd, is Patrick helder, rustig en niet meer delirant.

Hij vertelt al ongeveer anderhalf jaar verslaafd te zijn aan GHB. Hij gebruikt ongeveer 5 ml van zijn zelfgemaakte GHB per uur, ook 's nachts. Patrick wordt alsnog geopeerd aan zijn arm en kan enkele dagen later met een stabiele dosering natriumoxybaat van achtmaal daags 3 g worden opgenomen op de crisisafdeling van een regionale verslavingsinstelling, voor detoxificatie.

Tot besluit

Vanwege de toename van het gebruik van GHB in Nederland en België hebben SEH's van algemene ziekenhuizen de laatste jaren steeds meer te maken met patiënten met GHB-intoxicaties en GHB-onthoudingsklachten. Intoxicaties met GHB komen vaak voor, kunnen fataal verlo-

pen, maar hebben - mits de patiënt op tijd het ziekenhuis bereikt - meestal een ongecompliceerd beloop. De behandeling is gericht op ondersteuning van de vitale functies.

Klachten van onthouding kunnen optreden bij plotseling staken of verminderen van intensief gebruik van GHB. Dit GHB-onthoudingssyndroom kan zeer ernstig verlopen, met veel agressie en een langdurig delirium. De behandeling van het GHB-onthoudingssyndroom is nog niet systematisch onderzocht. Bij ernstige onthoudingssyndromen zijn benzodiazepinen vaak niet effectief. Wij adviseren om in deze gevallen te overwegen de patiënt in te stellen op farmaceutisch GHB.

Summary

GHB intoxications and withdrawal in the general hospital: diagnosis and treatment

Martijn van Noorden & Trudy van Dijken

Due to an increase in prevalence of GHB abuse over the past years in both the Netherlands and Belgium, many patients each year present to emergency departments with both GHB intoxications and symptoms of GHB withdrawal. In this qualitative review, we present the epidemiology, diagnosis and treatment of GHB intoxications and withdrawal in the general hospital. We provide an overview of the literature and report a case of GHB withdrawal. In addition, we present practice-based recommendations of treatment of GHB withdrawal and the GHB withdrawal syndrome.

Literatuur

- Amsterdam, J.G. van, Laar, M. van, Brunt, T.M. & Brink, W. van den (2012). Risk assessment of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in the Netherlands. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 63, 55-63.
- Andresen, H., Aydin, B.E., Mueller, A. & Iwersen-Bergmann, S. (2011). An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Testing and Analysis*, 3, 560-568.
- Boonstra, M. (2011). Ontwenning van GHB: een voorbeeldpraktijk. *Verslaving*, 7, 3-15.
- Brunt, T.M., Amsterdam, J.G. van & Brink, W. van den (2014). GHB, GBL and 1,4-BD Addiction. *Current Pharmaceutical Design*, 20, 4076-4085.

- Gonzales, A. & Nutt, D.J. (2005). Gamma hydroxybutyrate abuse and dependency. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 195-204.
- Jong, C.A. de, Kamal, R., Dijkstra, B.A. & Haan, H.A. de (2012). Gamma-hydroxybutyrate detoxification by titration and tapering. *European Addiction Research*, 18, 40-45.
- Jong, C.A. de, Kamal, R., Noorden, M. van & Broers, B. (2013). Treatment of GHB withdrawal syndrome: Catch 22 or challenge for addiction medicine? *Addiction*, 108, 1686.
- Korf, D.J., Nabben, T., Benschop, A., Ribbink, K. & Amsterdam, J.G. van (2013). Risk factors of γ -hydroxybutyrate overdosing. *European Addiction Research*, 20, 66-74.
- Kukkonen JP & Leonard CS. (2014) Orexin/hypocretin receptor signalling cascades. *British Journal of Pharmacology*, 171, 314-331.
- Lammers, G.J., Bassetti, C., Billiard, M., Black, J., Broughton, R., e.a. (2010). Sodium oxybate is an effective and safe treatment for narcolepsy. *Sleep Medicine*, 11, 105-106.
- Valkenberg, H. (2012). Internet: [www.veiligheid.nl/nieuws/aantal-drugsgebruikers-dat-acute-zorg-nodig-heeft-stijgt/\\$file/drugsgerateerde%20seh-behandelingen.pdf](http://www.veiligheid.nl/nieuws/aantal-drugsgebruikers-dat-acute-zorg-nodig-heeft-stijgt/$file/drugsgerateerde%20seh-behandelingen.pdf). Amsterdam: VeiligheidNL.
- Nijmegen Institute for Scientist-Practitioners in Addiction (2013). GHB monitor. GHB detoxificatie met farmaceutisch GHB. Nijmegen: NISPA.
- Noorden, M.S. van, Dongen, L.C. van, Zitman, F.G. & Vergouwen, A.C. (2009). Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome: dangerous but not well-known. *General Hospital Psychiatry*, 31, 394-396.
- Noorden, M.S. van, Kamal, R., Dijkstra, B.A., Mauritz, R. & Jong, C.A. de (in druk). A case series of pharmaceutical gamma-hydroxybutyrate (GHB) in three patients with severe benzodiazepine resistant GHB-withdrawal in the hospital. *Psychosomatics*. DOI 10.1016/j.psym.2014.03.002.
- Noorden, M.S. van, Kamal, R., Jong, C.A. de, Vergouwen, A.C. & Zitman, F.G. (2010). GHB- afhankelijkheid en -onthoudingssyndroom: diagnostiek en behandeling. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 154, A1286.
- Rosenberg, M.H., Deerfield, L.J. & Baruch, E.M. (2003). Two cases of severe gamma-hydroxybutyrate withdrawal delirium on a psychiatric unit: recommendations for management. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 29, 487-496.
- Schep, L.J., Knudson, K., Slaughter, R.J., Vale, J.A. & Megarbane, B. (2012). The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clinical Toxicology*, 50, 458-470.
- Snead, O.C. & Gibson, K.M. (2005). Drug therapy-gamma hydroxybutyric acid. *New England Journal of Medicine*, 352, 2721-2731.
- Tarabar, A.F. & Nelson, L.S. (2004). The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicology Reviews*, 23, 45-49.
- Trimbos-instituut (2010). Internet: www.trimbos.nl/webwinkel/productoverzicht-webwinkel/feiten---cijfers---beleid/af/~media/files/inkijkexemplaren/af1063%20nationale%20drug%20monitor%20jaarbericht%202010_web.ashx.
- Trimbos-instituut (2012). Internet: www.trimbos.nl/webwinkel/productoverzicht-webwinkel/alcohol-en-drugs/af/~media/files/gratis%20downloads/af1235%20factsheet%20monitor%20drugsincidenten%202012.ashx.
- Weert-van Oene, G.H. de, Schellekens, A.F., Dijkstra, B.A., Kamal, R. & Jong, C.A.

- de (2013). Detoxificatie van patiënten met GHB-afhankelijkheid. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 55, 885-890.
- Wood, D.M., Brailsford, A.D. & Dargan, P.I. (2011). Acute toxicity and withdrawal syndromes related to gamma-hydroxybutyrate (GHB) and its analogues gamma-butyrolactone (GBL) and 1.4-butanediol (1.4-BD). *Drug Testing and Analysis*, 3, 417-245.